



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Recorrência da infeção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

Luís Filipe Teixeira Gonçalves Alves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Doutor Rui Miguel Monteiro Ramos

Covilhã, abril de 2015

Recorrência da infeção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Rui Miguel Monteiro Ramos, pela orientação, colaboração, disponibilidade e por todo o apoio dado.

A todos os amigos pela força e apoio.

Aos meus pais e aos meus irmãos, pela dedicação e apoio incondicional.

Resumo

Introdução: A infeção por *Clostridium difficile* (ICD) afirma-se como um dos grandes desafios em saúde pelo aumento da sua incidência, severidade e custos económicos associados. A falta da eficácia dos tratamentos *standard* face à recorrência da ICD, emerge a necessidade de melhores alternativas na gestão e tratamento desta condição, em que o transplante fecal (FMT) apresenta resultados promissores. O FMT traduz-se no transplante de microrganismos intestinais (de uma suspensão de fezes de um doador saudável) no intestino do paciente de forma a restaurar a microbiota. Esta opção terapêutica tem sido cada vez mais utilizada como “terapia de resgate” face à ineficácia do tratamento com a antibioterapia e à elevada morbilidade e mortalidade associada à ICD recorrente. A presente dissertação procura indagar assim, sobre a opção do FMT no tratamento da ICD recorrente.

Métodos: Procedeu-se à realização de uma revisão bibliográfica, com recurso à pesquisa de publicações indexadas na base eletrónica científica, Pubmed, sem restrição do período temporal de publicação.

Resultados: Dos 393 artigos, selecionaram-se 16 para análise: 2 estudos prospetivos e 14 séries de casos. Todas as publicações reportam níveis elevados de eficácia do FMT no tratamento da ICD recorrente, com valores a variar entre 79% e 100%. Foi identificado apenas um ensaio clínico randomizado (RCT) que demonstrou existir uma taxa de cura estatisticamente superior com a utilização do FMT comparativamente com a terapêutica *standard* (antibioterapia).

Conclusão: O FMT é reconhecido cada vez mais como opção terapêutica no tratamento da ICD recorrente, apresentando níveis de eficácia mais elevados comparativamente com a antibioterapia. Os níveis elevados obtidos na resolução da ICD recorrente tornam o FMT numa opção terapêutica cada vez mais válida no seio da comunidade médica e científica.

Palavras-Chave

Clostridium difficile, Infeção recorrente, transplante fecal, microbiota

Abstract

Background: *Clostridium difficile* infection (CDI) is stated as a major challenge in health because of its incidence increasing, severity and associated economic costs. From the lack of efficacy of standard treatments, due to the recurrence of the CDI, emerges the need of better alternative in the management and treatment of this condition, where fecal microbiota transplantation (FMT) shows promising results. The FMT implies the transplant of intestinal microorganisms (from a suspending faeces of a healthy donor) on the patient's intestine in order to restore microbiota. This therapeutic option has been increasingly used as a "rescue therapy" over the inefficiency of treatment with antibiotics and high morbidity and mortality associated with recurrent CDI. This dissertation seeks to inquire on the FMT option in the treatment of recurrent CDI.

Methods: It was carried out the implementation of a bibliographic review, considering the use of research publications indexed in the scientific electronic database, Pubmed, without restricting the time period of publication.

Results: Out of the 393 articles, 16 were selected for analysis: 2 experimental studies and 14 case series. All publications report high levels of FMT efficacy in the treatment of recurrent CDI, with values varying between 79% and 100%. It was identified only one randomized clinical trial (RCT) which results showed that there is a statistically higher cure rate using the FMT compared with standard therapy (antibiotics).

Conclusions: The FMT is increasingly recognized as a treatment option in the recurrent CDI treatment, with higher performance levels compared with antibiotic therapy. Resolution's high levels obtained in recurrent CDI, make the FMT as a therapeutic option with increasing value within the medical and scientific community.

Keywords

Clostridium difficile, recurrent infection, fecal microbiota transplantation

Índice

Lista de Tabelas	vii
Lista de Acrónimos.....	viii
Capítulo 1. Introdução.....	1
Secção 1.1. <i>Clostridium difficile</i>	1
1.1.1. Patogenia	1
1.1.2. Epidemiologia	2
1.1.3. Fatores de Risco	2
1.1.4. Definição de ICD	3
1.1.4.1. Severidade da ICD	3
1.1.5. Diagnóstico	4
1.1.5.1. Ensaio Citotóxicos	4
1.1.5.2. Cultura Toxicogénica	4
1.1.5.3. Imuno ensaios enzimáticos para as toxinas A e B (EIA - <i>Enzyme Immuno Assay</i>).....	4
1.1.5.4. Imuno ensaio da enzima Glutamato Desidrogenase (GDH - <i>Glutamate Dehydrogenase</i>).....	5
1.1.5.5. Algoritmo de 2 etapas	5
1.1.5.6. Identificação mediante Amplificação de Ácido Nucleico (<i>NAAT- Nucleic Acid Amplification Test</i>)	5
1.1.6. Tratamento	6
1.1.7. Transplante Fecal e Microbiota Intestinal	8
1.1.8. Microbiota Intestinal.....	8
1.1.9. Transplante Fecal e Recorrência da ICD	8
Secção 1.2. Objetivos.....	10
Capítulo 2. Metodologia	11
Secção 2.1. Estratégia de pesquisa.....	11
Secção 2.2. Critérios de Inclusão e exclusão	11
Secção 2.3. Extração e síntese de dados	12
Capítulo 3. Resultados.....	13
Secção 3.1. Estudos Prospetivos	14
3.1.1. Estudo Randomizado Controlada (ECR).....	14
3.1.2. Grupo-único	14
Secção 3.2. Series de casos	16

Recorrência da infeção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

Capítulo 4.	Discussão	20
Secção 4.1.	Material e Métodos	20
Secção 4.2.	Eficácia do FMT na ICD recorrente	20
Secção 4.3.	Segurança	22
Secção 4.4.	Tratamento com FMT: protocolo e custos associados.....	23
Secção 4.5.	Aceitabilidade do paciente e do clínico	24
Secção 4.6.	<i>Guidelines</i> Internacionais, tratamento da ICD e transplante fecal.....	24
Capítulo 5.	Conclusão.....	25
Bibliografia	26

Lista de Tabelas

Tabela 1.Recomendações do Tratamento do <i>Clostridium difficile</i> por apresentação clínica ...	7
Tabela 2.Desenho do estudo	13
Tabela 3.Resultados, Estudos Prospetivos	15
Tabela 4.Resultados, Series de casos	17
Tabela 5.Avaliação e seleção do doador.....	22

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AJG	<i>American Journal of Gastroenterology</i>
ARHAI	<i>Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated</i>
<i>C.difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CCNA	<i>Culture Cytotoxicity Neutralization Assay</i>
CPM	Colite Pseudomembranosa
CT	Cultura Toxicogénica
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DP	Desvio Padrão
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EIA	<i>Enzyme Immuno Assay</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease</i>
EUA	Estados Unidos da América
FMT	Fecal Microbiota Transplant
GDH	<i>Glutamate Dehydrogenase</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICD	Infeção por <i>Clostridium difficile</i>
SHEA	<i>Society for Healthcare Epidemiology of America</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TC	<i>Toxigenic Culture</i>
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

Capítulo 1. Introdução

Secção 1.1. *Clostridium difficile*

1.1.1. Patogenia

Clostridium difficile (*C. difficile*) originalmente designado por “*Bacillus difficilis*” após a dificuldade de o isolar e caracterizar, é um bacilo anaeróbio formador de esporos que pode estar presente numa diversidade de ambientes como a água, no solo, em intestinos de animais, incluindo os dos seres humanos. Este bacilo coloniza o cólon de 3% dos adultos saudáveis, e de cerca de 50% dos doentes internados. (1, 2) Na década de 70 esta bactéria foi identificada como sendo causa infecciosa mais importante de diarreia e de colite associada a antibióticos. (3-5)

A *C. difficile* é uma bactéria anaeróbia gram-positiva, transmitida pela via fecal-oral. Os esporos do *C. difficile* podem existir na forma de esporos ou formas vegetativas e podem sobreviver durante anos fora do seu hospedeiro, sendo resistentes tanto a elementos físicos (como por exemplo o calor) como a químicos (nomeadamente, exposição ao meio ácido e aos antibióticos). Fora do cólon, o *C. difficile* sobrevive na forma de esporos. Depois de serem ingeridos, estes germinam no lúmen intestinal. A rutura do meio microbiótico residente, geralmente associado ao uso de antibióticos facilita a colonização da mucosa intestinal pelas formas vegetativas. (6)

O *C. difficile* é um organismo não invasivo que produz a sua patologia através duas toxinas: toxina A (enterotoxina) e toxina B (citotoxina). As toxinas produzidas aumentam a permeabilidade vascular, a produção de fator necrose tumoral e de citoquinas inflamatórias, resultando numa resposta inflamatória extensa e necrose celular. (6, 7)

No início do século XXI foi identificada pela primeira vez uma estirpe híper virulenta, designada de NAP1/BI/027. Esta estirpe gera uma toxina binária associada, que alguns estudos referem conduzir a um aumento da gravidade da Infecção por *C. difficile* (ICD) e, a um aumento das taxas de recorrência e mortalidade. (8)

De uma análise da ICD em toda a Europa, foram identificados um total de 65 ribotipos, sendo o NAP1/BI/027 e o RT078 referidos como estirpes híper virulentas e associados a uma maior produção de toxinas. (9)

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

1.1.2. Epidemiologia

A incidência e a taxa de mortalidade de ICD nas últimas décadas aumentou substancialmente tanto em contexto hospitalar como comunitário devido ao uso inapropriado de antibióticos como à propagação de estirpes híper virulentas. (10)

A existência de melhores métodos de deteção, a maior frequência da doença e contaminação hospitalar com esporos de *C. difficile*, o aumento de prescrição de imunossuppressores em contexto de modalidades terapêuticas quimioterápicas também contribuíram para o aumento da sua incidência. (11)

Particularmente nos EUA e no Canadá a incidência de ICD aumentou 2 a 4 vezes na última década, especialmente em idosos que acederam a cuidados de saúde. (12)

A incidência em algumas regiões do Norte da América chega a ser de 100 casos por 100 000 habitantes. Estudos realizados na Europa, EUA e Canadá sugerem que cerca de 20 a 27% de todos os casos de ICD foram adquiridos na comunidade, apresentando uma incidência média de 20 a 30 casos por 100 000 habitantes. (13)

Em Portugal, em consonância com os outros países verifica-se também um aumento da incidência de ICD, tanto no domínio hospitalar, como em instituições sociais e lares, com uma incidência descrita de 3,71 casos por cada 10 000 internamentos aumentando em 8 anos para 15 casos por cada 10 000 internamentos no ano de 2007. (14)

As mutações do *C. difficile* que conferem uma maior resistência à antibioterapia, uma maior produção de toxinas e a facilidade de transmissão dos esporos têm aumentado a virulência e a sua prevalência. (15)

A estirpe NAP1/BI/027 parece apresentar mais virulência, estando relacionada com o aumento de produção de toxinas e com taxas mais elevadas de insucesso de tratamento, verificando-se taxas significativas de megacólon tóxico, colectomia urgente e morte; (16) tendo sido já esta estirpe identificada em Portugal. (17)

1.1.3. Fatores de Risco

Os dois principais fatores de risco para Infecção *Clostridium difficile* são o uso de antibióticos e a hospitalização. (18) Relativamente aos antibióticos, o principal risco de adquirir ICD ocorre nas quatro semanas depois do tratamento, representando cerca de 40 a 60% dos casos. (19, 20) O uso de antibióticos como a clindamicina, cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas estão fortemente associados a esta infecção. (21) As taxas de ICD diminuíram em Inglaterra com a diminuição da utilização de fluoroquinolonas e cefalosporinas. (22)

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

Apesar da ICD estar associada principalmente como infecção nosocomial, um estudo sobre a ICD associada à comunidade, entre 2009 e 2011 revela que 18,00% não tinham tido exposição junto do sistema de saúde nas últimas 12 semanas e 35,9% dos pacientes não tinham recebido antibióticos, sendo a ICD associada à comunidade cada vez mais reconhecida como uma importante fonte de morbidade. (23)

A Imunossupressão, a idade avançada, a inibição do ácido gástrico, a alimentação entérica por sonda e a cirurgia gastrointestinal afirmam-se também como fatores de risco associados com a ICD; (24, 25) assim como a comorbidade, a hospitalização nos últimos três meses; (9, 26) a residência em unidades de cuidados como lares; (27) doença inflamatória intestinal, malnutrição, doenças neoplásicas, fibrose cística e a diabetes. (28)

1.1.4. Definição de ICD

Um episódio de ICD é definida pela Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas (ESCMID) como “um quadro clínico compatível com ICD e evidência microbiológica de toxina produzida por *C. difficile* nas fezes sem evidência de outra causa de diarreia ou colite pseudomembranosa (PMC)”. (29) A Sociedade Americana de Saúde e Epidemiologia e a Sociedade Americana de Doenças Infeciosas (SHEA) define um episódio de ICD como “a presença de diarreia e um teste positivo de fezes para as toxinas de *C. difficile*; ou colonoscopia ou achados histológicos revelando PMC”. (30)

1.1.4.1. Severidade da ICD

No que se refere à severidade da ICD, esta pode ser classificada em:

- Leve, na qual a diarreia é o único achado;
- Moderada, ICD com diarreia e sintomas/sinais adicionais, não reunindo os critérios para definição de ICD severa ou complicada;
- Grave, ICD apresenta dois dos seguintes: Hipo albuminemia (inferior a 3g/dL); contagem de glóbulos brancos superior a 15,000 células/mm³; creatinina aumentada (maior que 1,5mg/dl; alternativamente, aumento de mais de 1,5 vezes os níveis iniciais de creatinina);
- Grave complicada, ICD com febre superior a 38,5°C, íleo paralítico ou distensão abdominal, alterações do estado mental; contagem de glóbulos brancos superior a 30,000 células/mm³ ou menos de 2000 células/mm³, níveis de lactato superiores a 2.2mmol/L, evidência de falha de órgãos, necessidade de admissão em unidade de cuidados intensivos, hipotensão com ou sem necessidade de vasopressores. (31)

Recorrência da infeção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

1.1.5. Diagnóstico

O diagnóstico de ICD é realizado com a combinação dos sintomas clínicos com os testes laboratoriais. (32) O rápido diagnóstico da ICD torna-se essencial não só para uma melhor gestão individual dos doentes, como na implementação de medidas para evitar a contaminação. (33)

Todos os doentes com diarreia nosocomial (definida como diarreia após 3 dias de hospitalização) devem ser de forma rotineira avaliados, sendo de realçar a este propósito o estudo de Van Den Berg et al., em 2007, que refere que esta medida aumenta em 24% o diagnóstico. (34)

Os custos dos doentes com ICD nosocomial são 3-4 vezes maior que os sem ICD. Os doentes que apresentam um segundo diagnóstico de ICD têm 4 vezes mais o risco de morrer e a estadia hospitalar é de quase 3 meses superior (para os doentes com ICD nosocomial). (35) Investir no diagnóstico rápido e precoce da ICD torna-se assim, um elemento estratégico na prevenção e controlo da infeção e menos dispendioso que o seu tratamento. (36)

1.1.5.1. Ensaios Citotóxicos

Existem diversos métodos utilizados no diagnóstico da ICD. Durante muitos anos a cultura citotóxica (CCNA- *Culture Cytotoxicity Neutralization Assay*) era aceite como um *gold standard*. (37) Este teste identifica a toxina B do filtrado de fezes. Contudo este método por ser dispendioso, demorado (2 dias no mínimo), difícil de se realizar fora do contexto da investigação e levou muitos investigadores considerar a cultura toxicogénica (TC-*Toxigenic Culture*) como método para o diagnóstico da ICD. (38)

1.1.5.2. Cultura Toxicogénica

A TC é um método que apresenta alta sensibilidade e apesar de ser também demorada (2-5 dias) tornando difícil o seu uso na prática clínica é essencialmente utilizada como método de referência para avaliar novos testes de diagnóstico e testes de suscetibilidade antimicrobiana. (32)

1.1.5.3. Imuno ensaios enzimáticos para as toxinas A e B (EIA- *Enzyme Immuno Assay*)

Os imuno ensaios enzimáticos para as toxinas A e B são amplamente utilizados para o diagnóstico da ICD; (32) sendo utilizados como teste primário em 90% dos laboratórios de microbiologia clínica; (3) Apesar da sua pobre sensibilidade (60%) e não serem mais recomendados como teste único; (39) estes métodos foram adotados pela maioria dos laboratórios por não requererem pessoal técnico, serem menos dispendiosos e o clínico poder inclusive aceder ao resultado dos testes no próprio dia. A falta de sensibilidade e especificidade destes ensaios enzimáticos conduziu a investigação na procura de testes mais precisos. (32)

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

1.1.5.4. Imuno ensaio da enzima Glutamato Desidrogenase (GDH - *Glutamate Dehydrogenase*)

O Glutamato desidrogenase é uma enzima metabólica presente em todos os ribotipos de *C. difficile*; (40) este teste pode ser utilizado como método de rastreio na identificação do *C. difficile*; documentando apenas a sua presença; (36) não identifica a presença de estirpes toxinogénicas (20% do *C. difficile* não produz toxinas) nem a presença de toxinas nas fezes. (41) Um valor de GDH positivo requer a realização de um segundo teste para confirmação de toxinas nas fezes. (37) A sensibilidade do GDH varia entre 75 a mais de 90%; (42) sendo de salientar que também se trata de um teste rápido (15-45m) e não dispendioso. (37)

1.1.5.5. Algoritmo de 2 etapas

O algoritmo de duas etapas inicia-se com a deteção do GDH e cujo resultado se apresentar: - negativo, considera-se negativo para o *C. difficile*; - positivo requer análise posterior para determinar se a estirpe de *C. difficile* é toxigénica. Este método de algoritmo de duas etapas permanece desde 2012 como método *standard* utilizado pelos laboratórios do Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra recomendado pelo “*Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection*”. (43) Num estudo prévio realizado no Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, no qual se analisaram 12441 amostras de fezes diarreicas, Wilcox et al. concluiu que o protocolo de avaliação por duas etapas com um ensaio imuno enzimático inicial para GDH ou amplificação do ácido nucleico (NAAT- *Nucleic Acid Amplification Test*) como o PCR para identificação do gene toxina, seguida de confirmação da toxina nas fezes com ensaio imuno enzimático para as toxinas A/B constituía o algoritmo teste mais eficaz para identificar doentes com *C. difficile*. (44)

1.1.5.6. Identificação mediante Amplificação de Ácido Nucleico (NAAT- *Nucleic Acid Amplification Test*)

Estas provas são o método de diagnóstico de eleição, sendo superior relativamente à deteção de toxinas por ensaios imuno-enzimáticos e ao algoritmo de dois passos com avaliação do GDH e posterior análise de toxina por EIA. (45, 46) Estes métodos requerem 45 a 3 horas e variam de complexidade, podendo englobar até treze passos. Os ensaios moleculares por Reação da Polimerase em Cadeia (PCR) para deteção do gene das toxinas, têm um valor preditivo positivo de 80 a 95%, afirmando-se como o método mais sensível e específico para a identificação do *C. difficile*. (45) Provavelmente estes testes, com a redução do seu custo substituirão provavelmente no futuro o diagnóstico de ICD realizado com base no algoritmo de 2 etapas, e constituem-se como promissores testes únicos *standard* de avaliação de ICD. O uso do algoritmo por etapas permanece ainda hoje como o método mais preciso relativamente ao isolado ensaio imuno enzimático (EAI) das toxinas A/B. (36)

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

1.1.6. Tratamento

O tratamento de ICD engloba o diagnóstico precoce e o tratamento rápido (tabela 1). Este tratamento tem em consideração as medidas de controlo de infeção, bem como a descontinuação do agente agressor (interrupção da terapia antimicrobiana precepidadora deste evento); a promoção de uma adequada hidratação e a reposição de eletrólitos; o evitamento do uso de medicamentos anti-motilicos e os inibidores da bomba de prótons devem ser descontinuados. Estas medidas conduzem habitualmente a uma melhoria clínica entre 48 a 72 horas. (30, 47)

Na Europa e na América do Norte, o uso do metrodinazol para a ICD não severa e o uso da vancomicina para o tratamento da ICD severa ou recorrente, afirmam-se como o tratamento *standard* da ICD. (30, 46, 47)

O uso do metrodinazol oral é assim usado como fármaco de primeira linha no tratamento da ICD não severa, sendo desaconselhado o seu uso no tratamento da ICD severa uma vez que apresenta taxas de resposta inferior nestes casos (73% versus 81%). (48) O preço do metrodinazol (mais barato) em relação aos outros antibióticos torna-o no fármaco de eleição para o tratamento da ICD não severa, contudo na última década verifica-se um declínio da taxa de resposta a esta opção terapêutica. (49)

Para o tratamento da ICD severa, a vancomicina oral apresenta-se como o fármaco de primeira linha e, alternativamente o uso da fidaxomicina oral (com uma resposta ao tratamento muito similar, 88% versus 86%), sendo de salientar uma taxa de recorrência menor com o uso da fidaxomicina em doentes com múltiplos fatores de risco associados a recorrência de ICD. (50) A determinação de qual o fármaco a usar como terapia inicial ainda se encontra em volta em discussão, dominada pelos custos associados, pois se a fidaxomicina por um lado pode reduzir as recorrências por outro, aumentaria de uma forma inoportável os custos do tratamento. (51)

Apesar do uso da fidaxomicina ter sido aprovado no tratamento da ICD, com base na evidência de dois ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, duplamente cegos e randomizados; os quais demonstraram que a taxa de cura com o uso da fidaxomicina não é inferior à da vancomicina no tratamento da ICD e constataram a superioridade à vancomicina na redução da recorrência, estes estudos não investigaram a eficácia da fidaxomicina em casos de ICD multi recorrentes; existe assim, a falta de evidência neste grupo de pacientes. Sugere-se que a fidaxomicina reduza o risco de recorrência por ter menor impacto na micro-flora comparativamente com a vancomicina. (52, 53)

Por outro lado, estima-se que 20% dos pacientes tratados inicialmente com metrodinazol ou vancomicina têm recorrência de ICD. (54) A infeção recorrente pode ser definida como a recaída

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

da infecção com a estirpe que provocou o episódio anterior ou a re-infecção com uma nova estirpe de *C. difficile*. O uso de antibioterapia está associada ao risco aumentado de recorrência de ICD, em particular nos pacientes que fazem antibioterapia concomitante, com mais de 65 anos e pacientes com história de recorrência prévia. Após, a primeira recorrência, o risco de desenvolver futuras recorrências aumenta para 40% e, aumenta para 60-70% após mais de duas recorrências. (55)

A primeira recorrência de ICD deve ser tratada com o recurso à vancomicina oral ou fidaxomicina oral. Múltiplas recorrências usualmente ocorrem nos primeiros 14 dias após o fim do tratamento em pacientes particularmente predispostos para a ICD. Nestes casos os ciclos convencionais de tratamento (10 a 14 dias) só por si não são eficazes, pelo que após terapêutica convencional é recomendada, a manutenção da terapia na forma de terapia pulsada intermitente ou de acordo esquema “tapering”. Os pacientes que apresentam recaídas apesar do tratamento com antibioterapia (vancomicina e fidaxomicina) são candidatos potenciais para a realização do FMT. (47)

A cirurgia deve ser considerada nos casos de complicações muito severas e fulminantes de ICD: peritonite, megacólon tóxico, perfuração intestinal ou inflamação intestinal com falência orgânica. A colectomia subtotal com ileostomia é o procedimento *standard* cirúrgico, sendo que a preservação do colon só é possível se o tratamento se iniciar atempadamente. (56-58)

Tabela 1. Recomendações do Tratamento do *Clostridium difficile* por apresentação clínica. Adaptado de (29).

Classificação Clínica	Terapia	Duração	Nível de evidência	Grau de recomendação
SIMPLES	Metronidazol, 3x 500 mg, oral	10 dias	I	A
	Vancomicina, 4x125 mg, oral	10 dias	I	B
	Fidaxomicina 2x200mg, oral	10 dias	I	B
SEVERA	Vancomicina, 4x125 mg, oral	10 dias	I	A
	Fidaxomicina 2x200mg, oral	10 dias	I	B
PRIMEIRA RECORRÊNCIA	Fidaxomicina 2x200mg, oral	10 dias	I	B
	Vancomicina, 4x125 mg, oral	10 dias	I	B
	Metrodinazol, 3x500mg, oral	10 dias	I	C
MÚLTIPLAS RECORRÊNCIAS	Fidaxomicina 2x200mg, oral	10 dias	II	B
	Vancomicina, 4x125 mg, oral	10 dias	II	B

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

1.1.7. Transplante Fecal e Microbiota Intestinal

O Transplante Fecal ou Transplante da Microbiota Fecal (FMT) consiste na transposição de material fecal de um doador saudável para um paciente com uma condição fisiopatológica; tem com objetivo introduzir uma comunidade completa e estável de microrganismos, de forma a reparar ou restabelecer a microbiota intestinal nativa. (59)

1.1.8. Microbiota Intestinal

Microbiota refere-se a uma comunidade de microrganismo que habita uma região particular do corpo humano. Todas superfícies em contacto com o meio externo são colonizadas por 10 a 100 trilhões de microrganismos, superando o número células do corpo humano em um grau de grandeza. A maior parte destes microrganismos encontra-se no intestino (70%), mais especificamente no cólon, formando a chamada “Microbiota intestinal”. (60)

A Microbiota intestinal é um “superorganismo” no qual estão representados os 3 domínios de seres vivos da terra o *Archaea*, o *Eukaria* e o *Eubacteria*. O domínio *Eubacteria* predomina sobre os restantes, e de todas as espécies bacterianas detetadas 90% pertencem a dois filos, entre mais de 100 presentes: Firmicutes e Bacteroidetes; com pequena representação de *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, indicando a existência de pressão seletiva forte no habitat intestinal. (61)

Mais de 80% das espécies bacterianas são refratárias a métodos de cultura, contudo avanços tecnológicos no sequenciamento do ADN (Ácido desoxirribonucleico) têm permitido um exame mais compreensivo das comunidades microbianas. (62) Atualmente há 2 entidades mundiais uma nos Estados Unidos, “the Human Microbiome Project”, outra na Europa, “the MetaHIT project”, que têm como objetivo caracterizar as comunidades microbiológicas no corpo humano e determinar o seu papel na saúde e na doença humana. (63)

O conceito da “resistência à colonização”, a habilidade do intestino saudável de inibir colonização e proliferação de microrganismos invasores têm sido reconhecido ao longo dos últimos 40 anos. A Microbiota intestinal influencia o desenvolvimento e a manutenção da homeostasia imune, age como uma barreira perante possíveis patógenos e fornece uma contribuição nutricional ao hospedeiro. (64) Mudanças na composição da comunidade microbiana (disbiose) podem destruir esta relação de mutualismo e influenciar a fisiologia do ser humano comprometendo o seu estado de saúde. (64, 65)

1.1.9. Transplante Fecal e Recorrência da ICD

O primeiro relato da utilização de matéria fecal com fins terapêuticos acontece na China e data o século IV, por Ge Hong, este descreve o uso de uma suspensão de fezes para o tratamento de pacientes com intoxicação alimentar e diarreia severa. Mais tarde no século XVI, Li Shizhen,

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

descreve a administração oral de fezes no tratamento da diarreia severa, febre ou obstipação. No século XVII o transplante fecal também é referido historicamente na medicina veterinária quer por via oral quer por via retal, sendo nomeado mais tarde por transfaunação. (66, 67)

Foi utilizado pela primeira vez no tratamento de PMC por Eisman, este em 1958 publica um artigo que relata o sucesso obtido na utilização do transplante fecal para o tratamento da PMC severa. Nesta altura Eisman não tinha conhecimento que estava a tratar ICD porque o *C. difficile* não era uma causa reconhecida de PMC até 1978. A justificação dada por Eisman para usar FMT foi “restabelecer o balanço da natureza”. (66)

A hipótese que existe disbiose da microbiota intestinal associada à recorrência de ICD é apoiada por um estudo desenvolvido em 2008 por Chang et al.. Neste estudo procedeu-se à identificação das comunidades microbianas através de sequenciamento do 16S rRNA nas fezes de 10 pessoas; composto por 3 sujeitos normais, 4 pacientes com primeiro episódio de ICD, e 3 pacientes com recorrência da ICD. As comunidades microbianas foram depois agrupadas de acordo com o filo. Nos 3 controlos e 3 entre 4 pacientes, com o primeiro episódio de ICD, apresentam comunidades bacterianas compostas largamente por Bacteroidetes e Firmicutes. Nos 3 pacientes com infeção recorrente encontrou-se diminuição da diversidade, do número das comunidades e carência destes 2 filos normalmente predominantes. O paciente do grupo, primeiro episódio de ICD, no qual se registou alteração da Microbiota intestinal normal, objetivou-se uma composição bacteriana similar ao pacientes com recorrência, e verificou-se pouco tempo depois a recorrência da doença. (59, 68)

Acredita-se que para erradicar ICD crónica, a microbiota intestinal precisa de ser restaurada. A restituição da microbiota intestinal nativa recupera o revestimento intestinal e ajuda na eliminação ou prevenção de esporos residuais que causam a recorrência da doença. Por causa desta razão o tratamento sem recorrer ao uso de antibióticos tem ganho interesse crescente nos últimos anos, incluindo desenvolvimento de vacinas, imunoglobulinas e FMT. (69)

A maioria dos tratamentos mencionados ainda não provaram serem eficazes, contudo o FMT têm-se revelado eficaz no tratamento da ICD, sendo utilizado em alguns centros em pacientes com ICD refratária e/ou recorrente. (46)

A teoria que suporta o FMT é que a microbiota intestinal pode ser manipulada ao ponto de melhorar a diversidade e proporções das comunidades microbianas, restituindo a saúde do indivíduo. Khoruts et al. descreve em um estudo um paciente com recorrência da ICD durante 8 meses, apesar de sujeito a múltiplos cursos de antibioterapia sem evolução favorável, recorreu à terapia por FMT. Depois de realizado o FMT, a diversidade da microbiota intestinal foi restaurada. Aos 14 e 33 dias após o transplante, as fezes do paciente tinha comunidades microbianas similares às do doador. (59)

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

Secção 1.2. Objetivos

A presente dissertação têm como principal objetivo identificar se o transplante fecal é uma opção terapêutica viável no tratamento da infecção por *Clostridium difficile* recorrente.

Desta forma e, procedendo a uma revisão bibliográfica, pretende-se através da evidência científica recolhida, descrever a eficácia e a segurança deste procedimento. Assim como apurar sobre aceitabilidade do paciente e do clínico e, conhecer as guidelines internacionais, protocolo e custos associados a esta opção terapêutica.

Capítulo 2. Metodologia

Secção 2.1. Estratégia de pesquisa

Foi conduzida uma pesquisa na Pubmed no período compreendido entre 15 de setembro a 28 de Dezembro de 2014, sem limite temporal de publicação, na qual foram utilizados os seguintes descritores no motor de busca:

("feces" OR "fecal" OR "stool" OR "faeces" OR "gut flora" OR "intestinal flora" OR "bowel flora" OR "colon flora" OR "microflora" OR "microbiome" OR "bacterial flora" OR "microbiota") AND ("enema" OR "transplant" OR "transplantation" OR "infusion" OR "bacteriotherapy" OR "donor" OR "donors" OR "donat" OR "instillation" OR "implantation" OR "fecotherapy") AND ("clostridium difficile").

Secção 2.2. Critérios de Inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão utilizados são:

- i. Ensaios clínicos científicos ou estudos controlados randomizados ou estudos serie de casos;
- ii. A população dos estudos são pacientes em todas as faixas etárias, com ICD recorrente;
- iii. Estudos que comparem o Transplante Fecal com o tratamento *standard*;
- iv. Estudos que documentem a eficácia e a segurança do transplante fecal;
- v. Artigos Publicados em Inglês, Espanhol ou Português.

Os critérios de exclusão utilizados são:

- i. Transplante Fecal para o tratamento da diarreia associada a antibióticos com a ausência de confirmação laboratorial ou endoscópica de ICD;
- ii. Recurso da cultura da flora fecal para o transplante;
- iii. Relatos de Caso;
- iv. Estudos de revisão;
- v. Indisponibilidade do texto em formato integral

Recorrência da infeção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

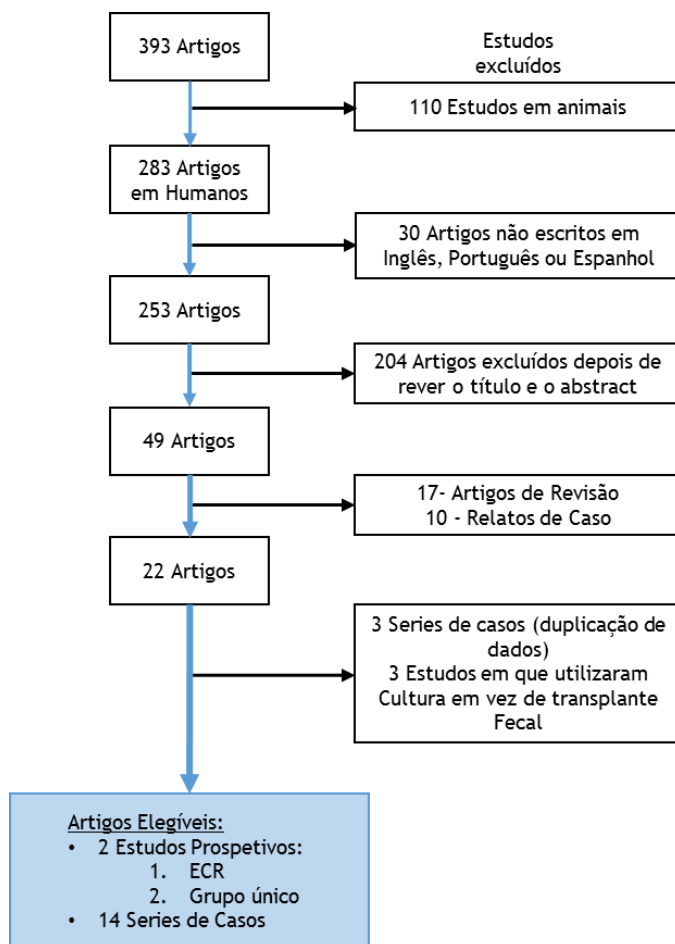
Secção 2.3. Extração e síntese de dados

Criou-se uma base de dados no *software* “Microsoft Excel”, onde se procedeu à organização das informações recolhidas de todos os estudos seleccionados, tendo sido obtidos os seguintes dados: país de origem, ano de publicação; anos de colheita de dados; tipologia do estudo; características demográficas do paciente (idade, género); características do transplante fecal (composição; volume de instilação; método de administração; frequência); taxa de resolução; eventos adversos (incluindo as mortes registadas durante *Follow-up*); *Follow-up*.

Capítulo 3. Resultados

A pesquisa efetuada resultou num total de 393 artigos, 110 artigos foram eliminados por serem em animais, dos 283 restantes foram excluídos 30 por não estarem escritos em Inglês, Português ou Espanhol. Através de uma leitura cuidada do título e do *abstract*, tendo em consideração os critérios de elegibilidade eliminaram-se 204 artigos. Dos 49 restantes foram retirados 27 por serem ou artigos de revisão ou estudo de caso, o que resultou em 22 artigos. Estes 22 artigos foram lidos integralmente tendo-se eliminado 3 por utilizarem cultura da flora intestinal em vez do transplante fecal; (70-72) e 3 series de casos por duplicação de dados; (4, 5, 73) sendo os artigos mais recentes com os dados em causa, incluídos nos artigos elegíveis. (74, 75) Os 16 artigos elegíveis são compostos por 2 estudos prospetivos, um randomizado, outro sem grupo de controlo e 12 series de caso.

Tabela 2. Desenho do estudo



Secção 3.1. Estudos Prospetivos

3.1.1. Estudo Randomizado Controlada (ECR)

O único estudo randomizado foi efetuado por van Nood et al., na Holanda. Incluíram-se neste estudo pacientes com ICD recorrente, aleatoriamente num dos 3 regimes terapêuticos: 1. administração de vancomicina inicial (500mg 4 vezes ao dia, 4 ou 5 dias), seguido de lavagem intestinal e subsequente infusão de solução de fezes através de sonda nasogástrica no dia seguinte; 2. regime *standard* de vancomicina (500 mg via oral, 14 dias); 3. regime *standard* de vancomicina com lavagem intestinal. Dos 16 pacientes atribuídos ao grupo de infusão, 13 pacientes (81%) obtiveram resolução da diarreia associada ao *C. difficile*. Os 3 pacientes não responsivos, receberam uma segunda infusão, verificando-se resolução em 2 destes. No grupo que recebeu vancomicina, verificou-se resolução em 4 dos 13 pacientes (31%) e, apenas em 3 dos 13 pacientes (23%) dos que fizeram vancomicina com lavagem intestinal. (55)

A eficácia da terapêutica com infusão de fezes foi estatisticamente superior relativamente a ambos regimes com vancomicina. No que refere aos eventos adversos não houve diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos, com exceção de diarreia branda e cólicas abdominais no grupo da infusão no próprio dia do procedimento. (55)

3.1.2. Grupo-único

No sentido de estudar a viabilidade de uma nova metodologia de FMT por meio de cápsulas congeladas nos doentes com ICD recorrente, Youngster et al. nos EUA realizou um estudo *open label*, grupo único. Este estudo teve como objetivo avaliar a segurança e a taxa de resolução da diarreia após a administração de fezes congeladas por meio de cápsulas. Foram sujeitos a transplante fecal 20 pacientes. Os pacientes receberam 15 cápsulas em 2 dias consecutivos. Não ocorreram eventos adversos sérios e a resolução da diarreia foi obtida em 14 dos 20 pacientes (70%; 95% IC, 47%-85%) depois de um esquema de toma único. Todos os pacientes que não responderam à terapêutica repetiram este tratamento, resolvendo a diarreia em 4 dos 6 pacientes, com uma eficácia cumulativa de 90% (18/20; 95% IC, 68-98%). (76)

Tabela 3. Resultados, Estudos Prospetivos

Estudo (Autor; Ano; País)	Grupo	Anos de colheita de dados	N ° de pacientes (♂: ♀)	Idade média (intervalo)	Composição/volume de instilação	Método de administração	Efeitos adversos	Frequência- Resolução [Resolução cumulativa]	Follow- up
	Infusão		16 (8:8)	73±13 (13)	141±71 (média ± SD) de fezes em 500 mL de solução salina/500 mL	Sonda nasogástrica	Diarreia branda e cólicas no dia da infusão	Uma-13/16 (81%) Duas-2/3 (67%) [15/16-94%]	
van Nood et al.; 2013; Holanda;	Vancomicina	2008- 2010	13 (7:5)	66±14 (13)	--	--	Nenhum	[4/13-31%]	10 semanas
	Vancomicina mais lavagem intestinal		13 (3:10)	69±16 (13)	--	--	Nenhum	[3/13-23%]	
Youngster et al; 2014; EUA;	--	2013- 2014	20 (11:9)	65 anos (11-89)	1,6 g de fezes por cápsula/ 30 cápsulas em 2 dias	Oral	Nenhum	Uma-14/20 (70%) Duas-4/6 (67%) [18/20-90%]	6 meses

Secção 3.2. Series de casos

Da revisão dos estudos efetuada, obtiveram-se 14 series de casos, sendo 9 originários dos EUA, 2 do Canadá, 1 da Inglaterra, 1 da Noruega e 1 da Finlândia e publicados entre 2003 a 2014, inclusive. A maioria dos estudos realiza uma análise retrospectiva, consecutiva dos pacientes sujeitos a transplante fecal num determinado período de tempo. (69, 75, 77-82) Verificou-se também, que 3 dos estudos são multicêntricos; (69, 74, 83) e um destes analisa o FMT em pacientes imunodeprimidos. (83)

O número total de pacientes com ICD recorrente, sujeitos a transplante fecal foi de 598, dos quais 235 (39%) são homens e 365 (61%) mulheres; na sua maioria adultos, relatando-se em 2 dos estudos o uso do FMT em crianças. (81, 83)

A composição da instilação utilizada nos diversos estudos varia bem como, o volume de instilação. Os métodos de administração utilizados foram a sonda nasogástrica, a duodenoscopia, a gastroscopia endoscópica percutânea, a colonoscopia, o enema e a endoscopia digestiva alta. (69, 74, 75, 77-81, 83-88)

Foram registados efeitos adversos, relacionados com a metodologia de instilação utilizada, tais como: uma micro-perfuração (causada pela colonoscopia); (74) uma aspiração durante a sedação resultando em morte de um paciente antes da realização da colonoscopia. (80) e uma aspiração durante a sedação que levou á morte de um paciente antes da colonoscopia. (83) Foram também descritos, irregularidade intestinal, flatulência, cólicas e em 4 dos pacientes imunodeprimidos, exacerbação da doença inflamatória intestinal (DII) pré-existente; (81, 83, 84) entre outros (considerados de menor relevo pelos autores mas enunciados na tabela que se sucede). A resolução cumulativa entre os pacientes com ICD recorrente varia entre 79% a 100% sendo muitas vezes dependente da frequência de administração do FMT. Por último o *Follow-up* dos estudos foi variável, sendo o mínimo de 3 meses e o máximo de 4 anos. (69, 74, 75, 77-81, 83-88)

Tabela 4. Resultados, Series de casos

Estudo (Autor; Ano; País)	Anos de colheita de dados	N ° de pacientes (σ; ρ)	Idade média (intervalo)	Composição/volume de instilação	Método de administração	Efeitos adversos	Frequência-Resolução [Resolução cumulativa]	Follow-up
Aas et al. 2003; EUA; (77)	1994-2002	18 (5:13)	73 Anos (51-88)	30 g de fezes em 50 a 70 mL de solução salina/ 25mL	Sonda nasogástrica	Nenhum (2 mortes durante o <i>Follow-up</i> não relacionadas com o FMT)	Uma-15/18 (83%) [=]	90 dias
Macconnachie et al. 2009; Inglaterra; (78)	2003-2008	15 (1:14)	81 Anos (68-95)	30 g de fezes em 150 mL de solução salina/ 30 mL	Sonda nasogástrica	1 Caso de Hemorragia gastrointestinal (associado possivelmente há utilização de aspirina e AINES)	Uma-11/15 (73%) Duas-1/1 (100%) [12/15-80%]	4 a 24 semanas
Silverman et al. 2010; Canadá; (88)	--	7 (4:3)	65 anos (30-88)	50 mL de fezes em 200 mL de solução salina/250 mL	Enema	Nenhum	Uma-7/7 (100%) [=]	14 Meses
Garborg et al. 2010; Noruega; (79)	1994-2008	40 (19:21)	75 anos (53-94)	50 a 100 g de fezes em 250 mL de solução salina/200 mL	Duodenoscopia (maioria) e colonoscopia	Nenhum (5 mortes não relacionadas com o FMT)	Uma-29/40 (73%) Duas-4/6 (66%) [33/40 -83%]	80 dias
Brandt et al. 2012;EUA; (74)	--	77 (31:56)	65 anos (22-87)	--/300 a 700 mL	Colonoscopia	Nenhum (7 mortes não relacionadas com o FMT)	---70/77 (91%) [=]	3 a 68 meses

Tabela 4. Resultados, Series de casos (continuação)

Estudo (Autor; Ano; País)	Anos de colheita de dados	Nº de pacientes (σ; ♀)	Idade média (intervalo)	Composição/volume de instilação	Método de administração	Efeitos adversos	Frequência-Resolução [Resolução cumulativa]	Follow-Up
Hamilton et al. 2011; EUA; (84)	--	43 (12:31)	59 anos (--)	50g de fezes em 250 mL de solução salina/220-240mL	Colonoscopia	1/3 dos pacientes noticiou irregularidade intestinal e flatulência durante as primeiras semanas após o procedimento	Uma-37/43 (86%) Duas- 4/6 (66%) [41/43-95%]	3 meses
Kelly et al. 2012; EUA; (85)	--	26 (2:24)	59 anos (19-86)	6 a 8 colheres de sopa de fezes em 1 L de água esterilizada/500 a 960 mL	Colonoscopia	Nenhum	Uma-24/26 (92%) [=]	2 a 30 meses
Mattila et al. 2012; Finlândia; (69)	2007-2010	70 (28:42)	73 anos (22-90)	--/--	Colonoscopia	Nenhum (morte de 10 pessoas de doenças não relacionadas)	---66/70 (94%) [=]	12 meses
Patel et al. 2013; EUA; (80)	2011-2013	31 (14:17)	61 anos (---:---)	18 a 397g -- / 180 a 600 mL	Colonoscopia	1 microprefuração; (1 morte não relacionada com o FMT)	---29/30 (97%) [=]	12 meses
Pathak et al. 2013; EUA; (86)	--	12 (4:8)	-- (37:92)	6 a 8 colheres de sopa em 1 L de água/--	Colonoscopia (maioria); Sonda nasogástrica	Nenhum	Uma -11/12 (92%) Duas-1/1 100% [12/12-100%]	2 a 30 meses

Tabela 4. Resultados, Series de casos (continuação)

Estudo (Autor; Ano; País)	Anos de colheita de dados	N ° de pacientes (♂: ♀)	Idade média (intervalo)	Composição/volume de instilação	Método de administração	Efeitos adversos	Frequência-Resolução [Resolução cumulativa]	Follow-up
Rubin et al. 2013; EUA; (87)	2003-2010	75 (26:49)	63 anos (--)	30 g de fezes em 50 a 70 mL de solução salina / 25mL	Sonda nasogástrica (maioria); Gastroscoopia endoscópica percutânea; Endoscopia	Nenhum	Uma-59/75 (79%) [=]	2 meses
Lee et al. 2014; Canadá; (75)	2008-2012	94 (41:53)	72anos (24-95)	100 mL do componente sobrenadante após homogeneização das fezes com 300 mL de água/ --	Enema	Não significativos (10% dos pacientes experienciaram constipação e excesso de flatulência)	Uma - 45/94 (55,6%) Duas ou mais- 36/36(100%) (86%) [81/94-86%]	6 a 24 meses
Kelly et al. 2014; EUA; (83)	--	80 (42:38)	Adultos: 53 anos (20-88) Crianças: 10,9 anos (7-16)	--/--	--	2 mortes pós-FMT: 1 por aspiração durante a sedação para colonoscopia; 1 não relacionada; 4 pacientes tiveram exacerbação da DII pré-existente	Uma-62/80 (78%) Duas-8/12 (67%) [70/80-89%]	--
Russell et al. 2014; EUA; (81)	2009-2013	10 (6:4)	Crianças: 8 anos (1-19)	18 a 397g -- / 180 a 600 mL	Colonoscopia	Alguns casos com distensão abdominal, flatulência e cólicas nos dias seguintes. 1 caso de fezes mucosas autolimitadas.	Uma-9/10 (90%) [=]	1 mês a 4 anos

Capítulo 4. Discussão

Secção 4.1. Material e Métodos

A leitura e a interpretação dos dados analisados tem de ser efetivada e discutida, tendo em consideração as limitações deste estudo, designadamente o facto desta revisão bibliográfica: - não considerar os trabalhos indexados noutras bases de dados, ou motores de pesquisa científicos, além do Pubmed; não considerar estudos noutras línguas que não o inglês, espanhol e o português; - da perspetiva metodológica, a seleção dos estudos e extração de dados ser efetuada apenas por um único investigador, não existindo confirmação cruzada com outro revisor independente. (89)

Secção 4.2. Eficácia do FMT na ICD recorrente

O reconhecimento que a ICD representa uma condição de perda da resistência há colonização, através da disbiose intestinal associada ao uso de antibióticos, levou há hipótese que a reconstituição da flora microbiota normal poderia ser uma estratégia terapêutica efetiva. O trabalho presente objetiva 16 artigos que descrevem a utilização em mais de 600 pessoas do FMT na recorrência da ICD. Embora haja uma grande variação entre os estudos relativamente ao método de administração, composição da instilação e volume de administração, a taxa de resolução cumulativa varia entre parâmetros promissores (80-100%).

Num artigo de revisão publicado em 2014, Austin et al. descreve a existência de 3 grandes estudos de referência, entre inúmeros relatos e series de casos. (90) Estes estudos foram igualmente encontrados durante a pesquisa efetuada e sujeitos a subtração de dados. Estes são: O RCT efetuado por van Nood et al. em 2013; (55) O estudo multicêntrico efetuado por Brandt et al. em 2012; (74) e o estudo multicêntrico efetuado por Matilla et al.; (69) Adicionalmente a estes 3 estudos, um outro também se destaca, é um estudo multicêntrico efetuado por Kelly et al. em 2014, no qual se atesta o uso do FMT no tratamento da ICD em imunocomprometidos. (83) Dada a relevância destes estudos, procedeu-se a uma descrição mais pormenorizada dos mesmos.

Brandt et al. descrevem em 2012, no seu estudo multicêntrico a eficácia da colonoscopia microbiota fecal em 5 centros distintos nos EUA. Todos os pacientes reportados falharam múltiplos cursos de antibioterapia. A cura primária foi definida como resolução da diarreia sem recorrência num período de 90 dias após a transplantação e a cura secundária foi definida como a resolução de ICD após um curso de vancomicina após o transplante fecal, com ou sem repetição deste. A cura primária foi atingida em 91% dos pacientes e secundária em 76 de 77 pacientes (99%). (74)

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

Mattila et al. publicaram em 2012, uma revisão retrospectiva de 70 pacientes originários de 5 hospitais na Finlândia. Os pacientes foram submetidos a FMT por colonoscopia e foram seguidos durante 12 semanas. Previamente ao FMT todos os pacientes falharam a terapia antibiótica standart com uma média de 4,5 cursos de antibioterapia. Antes do FMT as fezes de todos os pacientes foram submetidas a análise de forma a especificar qual a estirpe presente, 51% dos pacientes tinha a estirpe NAP1/027. Verificou-se a resolução dos sintomas em todos os pacientes que não continham a estirpe NAP1/027. Dos pacientes que apresentam a estirpe híper virulenta, 89% apresentam recuperação clínica. (69)

Kelly et al. em 2014 efetuaram um estudo retrospectivo multicêntrico nos EUA que incluiu 16 centros nacionais e internacionais, acerca da utilização do FMT em pacientes imunodeprimidos no tratamento da ICD recorrente. Estudaram-se 75 adultos e 5 crianças. O objetivo primário foi cura da ICD sem eventos adversos. A cura foi definida como cessação da diarreia, ou redução marcada na frequência de evacuação, sem necessidade de mais terapêutica. A taxa de cura obtida após um único transplante foi de 78% (62/80). Dos 18 pacientes não responsivos, 12 foram submetidos a novo FMT, verificando-se resolução da ICD em 8 pacientes. A taxa de resolução cumulativa foi de 89%. (83)

O estudo publicado em 2013 por van Nood et al. é o único estudo randomizado existente. Neste estudo 35 das pessoas incluídas entre 43 tiveram mais que uma recorrência. A meta primária definida foi a cessação da diarreia associada ao *C. difficile* conjuntamente com a não recorrência depois de 10 semanas, com 3 testes consecutivos negativos para a toxina *C. difficile* nas fezes. Houve 81% de resolução da diarreia associada a ICD depois da primeira infusão e 94% depois da segunda infusão nos não responsivos ao primeiro tratamento. O grupo vancomicina teve como resolução 31% e o grupo vancomicina mais lavagem intestinal 23% de resolução. (55)

Embora os resultados sejam aparentemente promissores, estes necessitam de ser interpretados face à qualidade e a quantidade dos estudos efetuados. Apenas um estudo teve grupo de controlo, e conseqüente comparação à terapia convencional. Este estudo é Open-label, foi efetuado num único centro, a amostra sujeita a estudo é pequena e excluem 3 grupos de pacientes em risco de recorrência de ICD (1. pacientes imunodeprimidos; 2. pacientes críticos admitidos na UCI; 3. pacientes que requerem antibióticos adicionais para tratar outras infeções que não *C. difficile*). (55) Outro obstáculo identificado, à interpretação destes resultados é o facto da maioria dos estudos apresentados serem series de casos, pelo que por falta de grupo de controlo, uma relação linear causal entre intervenção e resultado não deve ser estabelecida; mas podem ter um papel preponderante na criação de hipóteses e servir como base para outros estudos observacionais ou ensaios clínicos futuros. (91)

Recorrência da infeção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

Secção 4.3. Segurança

Uma das maiores preocupações relativamente ao FMT tem sido a transmissão de doenças infecciosas do doador para o recetor. Esta preocupação traduz-se na necessidade de rastreio e na escolha criteriosa do doador, que se efetua seguindo um pré determinado número de passos e requisitos. A tabela 5 descreve os critérios que devem ser examinados a fim de evitar o risco de contágio. (92) Nos estudos analisados nenhum caso de transmissão de doenças foi reportado. Os efeitos adversos registados de maior relevo (micro-perfuração, aspiração) depreendem da técnica de administração utilizada e não propriamente do FMT. Relativamente aos de menor relevo (como a flatulência, as cólicas, entre outros) são determinados pelos autores como autolimitados. Deve-se considerar, a possível interferência do transplante fecal na DII, em particular nos pacientes imunodeprimidos, dado o ter-se registado a exacerbação da DII em 4 pessoas com o FMT.

Por outro lado, o facto de o FMT conter material fecal que apresenta componentes ativos e desconhecidos, e de elevada variabilidade, afirmam-se como um dos principais obstáculos na promoção e garantia da segurança do paciente. (19)

Tabela 5. Avaliação e seleção do doador. Adaptado de (92).

Donor Exclusions	
Risk of infection	Known HIV, hepatitis B, or hepatitis C infections Known exposure to HIV or viral hepatitis within the previous 12 months High-risk sexual behaviors (sexual contact with anyone with HIV/AIDS or hepatitis, men who have sex with men, or sex for drugs or money) Use of intravenous drugs or intranasal cocaine Tattoo or body piercing within the previous 6 months Incarceration or history of incarceration Known current communicable disease (eg, upper respiratory tract infection) Travel to areas of the world where diarrheal illnesses are endemic or risk of traveler's diarrhea is high within the previous 6 months
Gastrointestinal comorbidities	History of inflammatory bowel disease History of irritable bowel syndrome, constipation, or chronic diarrhea History of gastrointestinal malignancy or known polyposis (relative contraindication)
Factors that affect the composition of the intestinal microbiota	Antibiotics within the previous 3 months Major immunosuppressive medications (eg, corticosteroids, biologic agents) Antineoplastic agents History of major gastrointestinal surgery (eg, gastric bypass, intestinal resection)
Additional recipient-specific consideration	Recent ingestion of a potential allergen (eg, nuts) and recipient has a known allergy to this agent
Relative exclusion criteria (more important in patients with otherwise long life expectancy)	Metabolic syndrome Systemic autoimmunity (eg, multiple sclerosis, connective tissue disease) Atopic diseases including asthma and eczema Multiple allergies Chronic pain syndromes (eg, chronic fatigue syndrome, fibromyalgia)
Donor Testing	
Stool testing	<i>Clostridium difficile</i> toxin B by polymerase chain reaction or toxins A and B by enzyme-linked immunosorbent assay Bacterial culture for routine pathogens (<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i>) Fecal <i>Giardia</i> antigen Fecal <i>Cryptosporidium</i> antigen or acid fast stain for <i>Cryptosporidium</i> Ova and parasites
Serologic testing	HIV, types 1 and 2 Hepatitis A virus immunoglobulin M Hepatitis B surface antigen and antibody to Hepatitis B core antigen (immunoglobulin G and M) Hepatitis C antibody Rapid plasma reagin for syphilis

AIDS, acquired immune deficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

Secção 4.4. Tratamento com FMT: protocolo e custos associados

O protocolo para realização do FMT propriamente dito, embora não seja ainda objeto de guidelines por nenhuma sociedade oficial, existe à data uma orientação efetuada pelo “*Fecal Microbiota Workgroup*” em 2011. Adicionalmente, os múltiplos estudos analisados descrevem o FMT utilizando uma metodologia similar, com algumas variações. Em geral os pacientes recebem um esquema de antibióticos antes do transplante para diminuir a inflamação e a carga microbiana. Os antibióticos são suspensos 2 a 3 dias antes do transplante. (90, 92)

Depois da confirmação que o dador é adequado, o procedimento é agendado. As fezes são recolhidas horas antes do procedimento e processadas através da adição de soro fisiológico ou água; as fezes são então misturadas através de uma liquidificadora. Esta mistura é administrada através de sonda nasogástrica, endoscopia digestiva alta, colonoscopia ou enema. (90, 92)

Existe uma grande variação entre os Centros relativamente ao protocolo de FMT, não estando ainda definidos qual a composição, volume de instilação e via de administração mais adequados e apropriados. (4)

O tratamento de ICD recorrente deposita nos serviços de saúde e nos seus recursos uma grande sobrecarga em termos de morbilidade, mortalidade e de custos. O FMT surge como uma opção alternativa mais barata para o tratamento da ICD recorrente comparativamente com as outras opções terapêuticas de antibioterapia. (80, 86) Nos EUA estima-se que em 2010 os custos por ICD para os hospitais, seriam de cerca de 9,179 a 11,456 dólares e de 8,932 a 11,679 dólares a cargo de terceiros. Já relativamente ao FMT, as despesas médicas estimam-se em 5,300 dólares, a que se adiciona 1,590 dólares para testes ao doador e 3,710 para realização da colonoscopia. (80, 93) No caso do doador ser um membro da família, ou um voluntário saudável e com análises já efetuadas para doenças transmissíveis, a opção do FMT comparativamente a outras alternativas é economicamente mais favorável. (86)

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

Secção 4.5. Aceitabilidade do paciente e do clínico

A questão da aceitabilidade dos pacientes e dos clínicos têm sido uma preocupação. Contrariamente, observa-se na maioria dos pacientes uma realidade distinta. Muitos pacientes com ICD recorrente procuram ativamente prestadores de FMT, muita das vezes via fóruns online. (94) Por outro lado, quem recebe o FMT geralmente considera o procedimento aceitável; 97% dos pacientes sujeitos a FMT para ICD recorrente, relatam o desejo de serem submetidos a novo FMT caso necessário; 53% afirmam que escolheriam o FMT como primeira linha de tratamento em vez da antibioterapia. (74)

Secção 4.6. *Guidelines* Internacionais, tratamento da ICD e transplante fecal

O FMT no tratamento da ICD recorrente é recomendada como opção terapêutica em duas guidelines internacionais. A primeira referência remonta a 2012 pelo “*American Journal of Gastroenterology*” (AJG) no artigo “*Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections*”. Neste artigo o FMT é dado com uma possibilidade a considerar depois da terceira recorrência da ICD e após tentativa de tratamento com vancomicina em regime pulsátil. (46)

A segunda é efectuada pela “*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease*” (ESCMID) no artigo “Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection” em que o transplante fecal antecedido por antibioterapia é recomendado para a ICD recorrente múltipla (A-I). (47)

Capítulo 5. Conclusão

A infecção por *Clostridium difficile* emergiu nas últimas décadas associada ao aumento da incidência e da morbidade quer no contexto nosocomial, como ambulatório. O aumento da morbidade correlaciona-se com o desenvolvimento de estirpes hiper virulentas e altas taxas de recorrência após falha da antibioterapia inicial.

Os estudos indicam que existem níveis elevados de eficácia associados ao FMT, bem como existem benefícios em termos económicos, comparativamente ao uso de outras modalidades terapêuticas. O transplante fecal é hoje uma opção clínica aceite para o tratamento da ICD recorrente e, estando garantidos todos os processos de rastreio de doenças infecciosas, este método, no futuro e com a regulação necessária, tornar-se-á num processo cada vez mais seguro e aceite pelos clínicos e pacientes.

A utilização do FMT carece ainda de pleno consenso sobre a forma como deve ser feita essa regulamentação a fim de melhor proteger o paciente, verificando-se atualmente uma grande variedade protocolar entre centros, não se encontrando ainda definidos qual a composição, o volume de instilação e as vias de administração mais adequados.

A evidência crescente do FMT no tratamento da ICD recorrente mobiliza cada vez mais a atenção da comunidade científica para esta realidade, e na qual a investigação futura ditará os componentes chave e os métodos ótimos do FMT no tratamento da ICD recorrente.

Bibliografia

1. Cohen S, Gerding D, Johnson S, Kelly C, Loo V, McDonald L, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2010;31(5):431 - 55.
2. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: With a description of a new pathogenic anaerobe, bacillus difficilis. *American Journal of Diseases of Children*. 1935;49(2):390-402.
3. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46 Suppl 1:S12-8.
4. Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(8):567-70.
5. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, Lee CH. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection. *Archives of internal medicine*. 2012;172(2):191-3.
6. Luciano JA, Zuckerbraun BS. *Clostridium difficile* infection: prevention, treatment, and surgical management. *The Surgical clinics of North America*. 2014;94(6):1335-49.
7. Durai R. Epidemiology, pathogenesis, and management of *Clostridium difficile* infection. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(11):2958-62.
8. Stewart DB, Berg A, Hegarty J. Predicting recurrence of *C. difficile* colitis using bacterial virulence factors: binary toxin is the key. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(1):118-24; discussion p.24-5.
9. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011;377(9759):63-73.
10. Honda H, Dubberke ER. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *Current opinion in gastroenterology*. 2014;30(1):54-62.
11. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(2):247-63.
12. Gilca R, Hubert B, Fortin E, Gaulin C, Dionne M. Epidemiological patterns and hospital characteristics associated with increased incidence of *Clostridium difficile* infection in Quebec, Canada, 1998-2006. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2010;31(9):939-47.

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

13. Kuijper E, Coignard B, Tull P, difficile, ESGfC S, EM CE. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;12(Suppl 6):2 - 18.
14. Bispo M. Aumento alarmante da incidência da diarreia associada ao *Clostridium difficile* em Portugal. *GE Jornal Português de Gastrenterologia*. 2012;19(6):276-7.
15. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – More Difficult Than Ever. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(18):1932-40.
16. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(11):1591-7.
17. Oleastro M, Coelho M, Giao M, Coutinho S, Mota S, Santos A, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027--the recent experience of a regional hospital. *BMC Infect Dis*. 2014;14:209.
18. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(1):42-8.
19. Kelly C, LaMont J. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. *The New England journal of medicine*. 2008;359(18):1932 - 40.
20. Bauer M, Notermans D, van Benthem B, Brazier J, Wilcox M, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011;377(9759):63 - 73.
21. Owens RC, Jr., Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46 Suppl 1:S19-31.
22. Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, Griffiths D, Vaughan A, O'Connor L, et al. Diverse sources of *C. difficile* infection identified on whole-genome sequencing. *The New England journal of medicine*. 2013;369(13):1195-205.
23. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamberg WM, Lyons C, et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA internal medicine*. 2013;173(14):1359-67.
24. Al-Tureihi FI, Hassoun A, Wolf-Klein G, Isenberg H. Albumin, length of stay, and proton pump inhibitors: key factors in *Clostridium difficile*-associated disease in nursing home patients. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2005;6(2):105-8.
25. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, McMullen KM, Mayfield JL, McDonald LC, et al. Evaluation of *Clostridium difficile*-associated disease pressure as a risk factor for *C difficile*-associated disease. *Archives of internal medicine*. 2007;167(10):1092-7.
26. Grunewald T, Kist M, Mutters R, Ruf BR, Kern WV. [*Clostridium difficile* infection]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2010;135(14):699-703.

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

27. Garg S, Mirza YR, Girotra M, Kumar V, Yoselevitz S, Segon A, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD): a shift from hospital-acquired infection to long-term care facility-based infection. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(12):3407-12.
28. Lo Vecchio A, Zacur GM. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Current opinion in gastroenterology*. 2012;28(1):1-9.
29. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009;15(12):1067-79.
30. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2010;31(5):431-55.
31. Surawicz C, Brandt L, Binion D, Ananthakrishnan A, Curry S, Gilligan P, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(4):478 - 98.
32. Eckert C, Jones G, Barbut F. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: the molecular approach. *Future microbiology*. 2013;8(12):1587-98.
33. Le Monnier A, Zahar JR, Barbut F. Update on *Clostridium difficile* infections. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2014;44(8):354-65.
34. van den Berg RJ, Vaessen N, Endtz HP, Schulin T, van der Vorm ER, Kuijper EJ. Evaluation of real-time PCR and conventional diagnostic methods for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a prospective multicentre study. *J Med Microbiol*. 2007;56(Pt 1):36-42.
35. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. *Clostridium difficile* Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (US); 2012.
36. Brecher SM, Novak-Weekley SM, Nagy E. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infections: there is light at the end of the colon. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(8):1175-81.
37. Iv ECO, Iii ECO, Johnson DA. Clinical update for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2014;5(1):1-26.
38. Gerding DN. *Clostridium difficile* 30 years on: what has, or has not, changed and why? *International journal of antimicrobial agents*. 2009;33 Suppl 1:S2-8.
39. Burnham C-AD, Carroll KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection: an Ongoing Conundrum for Clinicians and for Clinical Laboratories. *Clinical microbiology reviews*. 2013;26(3):604-30.

Recorrência da infeção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

40. Carman RJ, Wickham KN, Chen L, Lawrence AM, Boone JH, Wilkins TD, et al. Glutamate Dehydrogenase Is Highly Conserved among *Clostridium difficile* Ribotypes. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(4):1425-6.
41. Wilkins TD, Lyerly DM. *Clostridium difficile* Testing: after 20 Years, Still Challenging. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(2):531-4.
42. Shetty N, Wren MW, Coen PG. The role of glutamate dehydrogenase for the detection of *Clostridium difficile* in faecal samples: a meta-analysis. *The Journal of hospital infection*. 2011;77(1):1-6.
43. (ARHAI) ACoARaHAI. Updated guidance on the diagnosis and reporting of *Clostridium difficile* 2012. Available from: : <http://www.gov.uk/government/publications/updated-guidance-on-the-diagnosis-and-reporting-of-clostridium-difficile>
44. Wilcox MH. Overcoming barriers to effective recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 6:13-20.
45. Tenover FC, Baron EJ, Peterson LR, Persing DH. Laboratory Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection: Can Molecular Amplification Methods Move Us Out of Uncertainty? *The Journal of Molecular Diagnostics : JMD*. 2011;13(6):573-82.
46. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(4):478-98; quiz 99.
47. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20 Suppl 2:1-26.
48. Baines SD, O'Connor R, Freeman J, Fawley WN, Harmanus C, Mastrantonio P, et al. Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;62(5):1046-52.
49. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(3):302-7.
50. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(4):281-9.
51. Wagner M, Lavoie L, Goetghebeur M. Clinical and economic consequences of vancomycin and fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection in Canada. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2014;25(2):87-94.
52. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

controlled trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55 Suppl 2:S93-103.

53. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55 Suppl 2:S132-42.

54. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet*. 1983;2(8358):1043-6.

55. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England journal of medicine*. 2013;368(5):407-15.

56. Wang MF, Ding Z, Zhao J, Jiang CQ, Liu ZS, Qian Q. Current role of surgery for the treatment of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Chinese medical journal*. 2013;126(5):949-56.

57. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, Alverdy JC. Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgical infections*. 2010;11(3):299-305.

58. Al-Abed YA, Gray EA, Rothnie ND. Outcomes of emergency colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2010;8(6):330-3.

59. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(5):354-60.

60. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science (New York, NY)*. 2005;307(5717):1915-20.

61. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014;6(12):5786-805.

62. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (New York, NY)*. 2005;308(5728):1635-8.

63. Mullard A. Microbiology: the inside story. *Nature*. 2008;453(7195):578-80.

64. Bik EM. Composition and function of the human-associated microbiota. *Nutrition reviews*. 2009;67 Suppl 2:S164-71.

65. Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2004;9(2):180-97.

66. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterology clinics of North America*. 2012;41(4):781-803.

67. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(11):1755; author reply p.-6.

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

68. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(3):435-8.
69. Mattila E, Uusitalo-Seppala R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2012;142(3):490-6.
70. Emanuelsson F, Claesson BE, Ljungstrom L, Tvede M, Ung KA. Faecal microbiota transplantation and bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective evaluation of 31 patients. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2014;46(2):89-97.
71. Jorup-Ronstrom C, Hakanson A, Sandell S, Edvinsson O, Midtvedt T, Persson AK, et al. Fecal transplant against relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 32 patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(5):548-52.
72. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet*. 1989;1(8648):1156-60.
73. Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(8):562-6.
74. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, et al. Long-term *Follow-up* of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(7):1079-87.
75. Lee CH, Belanger JE, Kassam Z, Smieja M, Higgins D, Broukhanski G, et al. The outcome and long-term *Follow-up* of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2014;33(8):1425-8.
76. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. *Jama*. 2014.
77. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2003;36(5):580-5.
78. MacConnachie AA, Fox R, Kennedy DR, Seaton RA. Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009;102(11):781-4.
79. Garborg K, Waagsbo B, Stallemo A, Matre J, Sundoy A. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2010;42(11-12):857-61.

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

80. Patel NC, Griesbach CL, DiBaise JK, Orenstein R. Fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection: Mayo Clinic in Arizona experience. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(8):799-805.
81. Russell GH, Kaplan JL, Youngster I, Baril-Dore M, Schindelar L, Hohmann E, et al. Fecal transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection in children with and without inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(5):588-92.
82. Rubin TA, Gessert CE, Aas J. Stool transplantation for older patients with *Clostridium difficile* infection. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(12):2386.
83. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(7):1065-71.
84. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(5):761-7.
85. Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N. Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(2):145-9.
86. Pathak R, Enuh HA, Patel A, Wickremesinghe P. Treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection using fecal microbiota transplantation. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2013;7:1-6.
87. Rubin TA, Gessert CE, Aas J, Bakken JS. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. *Anaerobe*. 2013;19:22-6.
88. Silverman MS, Davis I, Pillai DR. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010;8(5):471-3.
89. Shea B, Grimshaw J, Wells G, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(1):10.
90. Austin M, Mellow M, Tierney WM. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infections. *The American journal of medicine*. 2014;127(6):479-83.
91. Peipert JF, Gifford DS, Boardman LA. Research design and methods of quantitative synthesis of medical evidence. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90(3):473-8.
92. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(12):1044-9.
93. McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM, Popovich MJ, Tian Y, Ufberg P, et al. The economic burden of *Clostridium difficile*. *Clinical microbiology and infection : the official*

Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?

publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012;18(3):282-9.

94. Swaminath A. The power of poop: patients getting ahead of their doctors using self-administered fecal transplants. The American journal of gastroenterology. 2014;109(5):777-8.